



**FACULTAD DE FARMACIA.**

**EFFECTIVIDAD DEL**  
**TRATAMIENTO CON**  
**DEXAMETASONA IMPLANTE.**

**ESTUDIANTE: FÁTIMA GONZÁLEZ PABLO-ROMERO.**



**FACULTAD DE FARMACIA. GRADO EN FARMACIA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO.**

**CURSO ACADÉMICO [2016-2017].**

**TÍTULO:**

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON DEXAMETASONA  
IMPLANTE.

**AUTOR:**

FÁTIMA GONZÁLEZ PABLO-ROMERO.

**TUTOR:**

D. JAVIER BAUTISTA PALOMA.

**ÁREA DE REALIZACIÓN:**

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO.

**TIPOLOGÍA:**

EXPERIMENTAL.

**LUGAR Y FECHA:**

FACULTAD DE FARMACIA; 18 MAYO DE 2017.

# ÍNDICE

	Página
<b>Resumen/ Abstract</b> .....	3
<b>I. Introducción</b> .....	5
• Anatomía y fisiología del ojo.....	5
• Edema macular.....	6
• Tratamiento de primera línea.....	7
• Corticosteroides.....	9
• Tratamiento del edema maculara con corticosteroides.....	12
<b>II. Objetivos</b> .....	17
<b>III. Metodología</b> .....	17
• Análisis estadístico.....	18
<b>IV. Resultados</b> .....	19
• Análisis económico.....	22
<b>V. Conclusiones</b> .....	23
<b>VI. Bibliografía</b> .....	26

## RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad del tratamiento con dexametasona implante intravítreo (Ozurdex®) en pacientes con edema macular, y analizar el impacto económico de esta opción terapéutica.

Métodos: Estudio de cohortes, retrospectivo y analítico realizado en un hospital de tercer nivel. Se incluyeron pacientes diagnosticados de edema macular producido, bien por una retinopatía diabética, o como complicación de la oclusión de la vena central retiniana, a los que se les ha administrado Ozurdex® durante el segundo semestre de 2015.

Las variables recogidas fueron: edad, sexo, diagnóstico, ojo tratado, motivo de tratamiento, fecha de inicio, número de administraciones y efectividad de las mismas. Los datos fueron obtenidos de la historia clínica electrónica (Diraya) y analizados mediante LibreOffice Calc. Para el análisis económico se tuvo en cuenta el precio financiado.

Resultados: Se incluyeron 64 pacientes diagnosticados de edema macular, con una edad media de  $65,41 \pm 11,98$  años, de los cuales un 63,23% fueron hombres y un 33,76% mujeres. 77/128 ojos recibieron Ozurdex®, obteniéndose respuesta al tratamiento en el 63,63% de los ojos tratados. El 49,35% de los mismos necesitaron una segunda dosis, obteniéndose respuesta favorable en el 42,1%. El intervalo medio de tiempo desde la primera a la segunda dosis fue de  $10 \pm 5$  meses. Para un importe de 785,95 € por implante, y una efectividad del 63,6%, dado que se pusieron 1,2 implantes por paciente/año, el coste/año por paciente en el que el tratamiento fué efectivo es de 1.482,5€.

Conclusión: Ozurdex® ha demostrado mejores resultados de eficacia en la práctica clínica respecto a los obtenidos en los ensayos clínicos. En ambos casos, se observó una menor efectividad del tratamiento cuando se realiza mayor número de implantes. Las decisiones sobre qué terapia seleccionar para el tratamiento del edema macular no se basa en el coste del tratamiento sino en su efectividad. Por ello, Ozurdex®, declarado como seguro y eficiente, se encuentra correctamente posicionado como tratamiento de segunda línea.

## ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the effectiveness of macular edema treatment with dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) and to analyze the economic impact of this therapeutic option.

**Methods:** An analitic and retrospective study developed in a third level hospital. The included patients suffered of macular edema caused by either a diabetic retinopathy or as a complication of the retin central vein occlusion. All of these patients had been treated with Ozurdex ® during the second semester of 2015. Collected variables: age, sex, diagnosis, the treated eye, the cause of the treatment, date of treatment and its effectiveness. This information was obtained from the hospital's clinical records (Diraya) and analyzed using LibreOficce calc.

**Results:** 64 patients ( $65,41 \pm 11,98$  years old) were included in the investigation, 63,23% of which were men and 33,76% women. 77/128 eyes were trated with Ozurdex® and 63,63% of them responded to the treatment. 49,35 % of these patients needed a second dose for the desired effect and 42,1% of them responded to the treatment. These two doses were separated by  $10 \pm 5$  months. For an amount of 785.95€ per implant, and an effectiveness of 63.6%, given that 1.2 implants were placed per patient / year, the cost / year per patient in which the treatment is effective is 1,482,5 €.

**Conclusion:** Ozurdex® has shown better results in clinical practice than those obtained in clinical trials. Nevertheless, the effectiveness decreases as the dose grows, and this is a fact in both cases. As the decisions about the treatment are made based on the effectiveness rather than the economical cost, Ozurdex®, which has been declared a safe and efficient product, is, at the moment, correctly positioned as as second choice treatment.

**Palabras clave:** Dexametasona, corticosteroides, edema macular, oclusión de la vena central retiniana, antiangiogénicos.

**Key words:** Dexamethasone, corticosteroids, macular edema, central retinal vein occlusion, antiangiogenic.

## INTRODUCCIÓN

El edema macular ocurre como una complicación de muchas patologías oculares, destacando la retinopatía diabética y la oclusión de la vena central retiniana (OVCR), y es causante de diferentes grados de discapacidad visual, siendo así una de las primeras causas de ceguera y baja visión en los países desarrollados. La patogénesis podría estar relacionada con citoquinas inflamatorias o con el aumento significativo de la expresión de VEGF (Vascular endotelial growth factor)(Andrade et al., 2016).

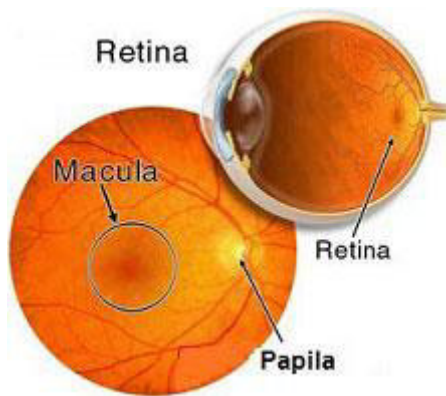
### Anatomía y fisiología del ojo.

El ojo es el órgano encargado de la visión. El globo ocular, con un diámetro medio de aproximadamente 23-25 mm y una estructura casi esférica, consta de tres compartimentos (Mora et al., 2016):

- Cámara anterior: espacio comprendido desde la córnea hasta el iris, donde se encuentra el humor acuoso.
- Cámara posterior: también ocupado por humor acuoso, se trata del espacio entre el iris y el cristalino y el vítreo.
- Cámara vítrea: contiene el humor vítreo en contacto con la capa nerviosa del ojo, la retina. Se trata, concretamente, del espacio comprendido entre la parte posterior del cristalino y el cuerpo ciliar.

La retina es la capa más interna del ojo. Se trata de una capa fotosensible dónde se encuentran una elevada concentración de fotorreceptores y elementos neuronales que llevan a cabo el procesamiento de la información visual. En el área posterior de la retina se encuentra el disco óptico, zona donde están los vasos arteriales y venosos y el comienzo del nervio óptico, encargado de transmitir la información visual al cerebro, y la mácula, la cual está poco vascularizada y es donde se encuentran los fotorreceptores responsables de la visión en color (Mora et al., 2016).

Una mácula fisiológicamente normal será, de este modo, aquella que no presente elementos extraños, como por ejemplo pigmentos anormales, que no este más vascularizada de lo normal o presente alguna hemorragia.



*Figura 1. Localización de la retina y la macula en el globo ocular.*

### Edema macular

Según varios estudios epidemiológicos, el edema macular tiene una prevalencia de entre 7,5% y 15,2%, siendo la gran mayoría complicaciones de retinopatías diabéticas. Del edema macular diabético la incidencia es de un 13,6% para pacientes con diabetes de tipo 1 y un 12,6% en pacientes con diabetes de tipo 2 (Romero et al., 2005) . En cuanto a la prevalencia de la oclusión de la vena central retiniana, esta es mucho menor, con un 0,8 por 1000 individuos, lo que corresponde aproximadamente a 2,5 millones de personas en todo el mundo (Yeh et al., 2015).

Realmente, podemos definir el edema macular como una fuga capilar que provoca una acumulación de líquido a nivel tisular, provocando el engrosamiento de la macula retiniana (Andrade et al., 2016). Esta acumulación de líquido ocurre en primer lugar intracelularmente, dando lugar al edema citotóxico, donde se produce un aumento intracelular de los iones de sodio. Tras ello, se produce una acumulación de líquido a nivel extracelular, dando lugar al edema vasogénico, el cual está asociado con la alteración de la barrera hemato-retiniana.

La acumulación de líquido extracelular puede provocar la formación de quistes en la capa plexiforme externa, también conocida como capa de Henle, de modo que estos se acumulan debajo de la retina neurosensorial, provocando el desprendimiento seroso de la retina (Romero et al., 2005).

El edema macular como complicación de una retinopatía diabética ocurre cuando altos niveles de glucosa causan capilaropatías que alteran el suministro de sangre a la retina

(de Barros García et al., 2017). De este modo, una hiperglicemia provoca el aumento de lactato, sorbitol y fosfatos, responsables de la aparición del edema macular citotóxico, durante el cual se producirá la formación de algunas sustancias como óxido nítrico, radicales libres o VEGF, las cuales provocarán lesiones vasculares e, incluso, la rotura de la barrera hemato-retiniana interna, dando lugar así al edema vasogénico (Romero et al., 2005).

Los responsables de la OVCR son tanto la trombosis de la vena central retiniana a nivel de la lamina cribosa, debida a alteraciones estructurales como la aterosclerosis de la arteria central retiniana, como la oclusión inflamatoria intraocular. De este modo, la OVCR produce un aumento de la presión venosa intraluminal que dará lugar a una hemorragia retiniana y a un edema que provocarán hipoxia y una desregularización de los mediadores proinflamatorios (Yeh et al., 2015).

Además, durante la OVCR se produce un aumento, en el líquido ocular, de VEGF que estimula la proliferación de las células vasculares endoteliales, de modo que se crean nuevos vasos sanguíneos en la retina y otras regiones oculares, provocando la no llegada de luz a los conos y bastones y siendo así una amenaza para la visión.



*Figura 2. Edema Macular  
Diabético.*



*Figura 3. Ojo con Edema  
Macular por OVCR.*

#### Tratamiento de primera línea.

Actualmente, el tratamiento de primera línea del edema macular, representado por el aumento de la permeabilidad vascular y el crecimiento anormal de los vasos sanguíneos, consiste en la inyección intravítrea de antiangiogénicos junto a terapia con láser como



complemento, para dar estabilidad de secado del edema (Ruiz Ramos et al., 2015).

El control del factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) y su actividad biológica es fundamental para el tratamiento del edema macular. Un aumento de VEFG da lugar a un aumento de la proliferación de las células endoteliales, la permeabilidad vascular y la inflamación ocular. Por ello, el tratamiento con antiangiogénicos que inhiban dicho factor de crecimiento es fundamental (Quiroz-Mercado et al., 2008).

Así, algunos antiangiogénicos (ranibizumab y bevacizumab) son anticuerpos monoclonales inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o receptores extracelulares unidos al mismo (aflibercept), indicados en el edema para evitar la proliferación de vasos sanguíneos responsables de la pérdida de la visión.

Un estudio publicado en el *New England Journal of Medicine*, donde se compararon los tres antiangiogénicos (ranibizumab, aflibercept y bevacizumab), demostró que tanto Bevacizumab como Ranibizumab tienen una eficacia muy parecida mientras que el Aflibercept presenta una eficacia algo superior, aunque no muy relevante (Wells et al., 2015). Por ello, la Comisión de Farmacia de Hospital Universitario Virgen del Rocío, basándose en criterios de eficiencia, estableció el Bevacizumab como primera opción terapéutica. Tras un fracaso a Bevacizumab, el paciente se trata con Aflibercept, ya que presenta una eficacia algo mayor. Finalmente, como última opción de terapia con antiangiogénicos se usa Ranibizumab.

Según algunos estudios, los pacientes con edema macular diabético tratados con antiangiogénico presentaron una disminución de la neovascularización de la mácula, así como la disminución del edema. Sin embargo, algunos de ellos presentaron recurrencia a las pocas semanas (Quiroz-Mercado et al., 2008). Esto nos lleva a la necesidad de tener una alternativa al tratamiento.

Existen además numerosas contraindicaciones al uso de antiangiogénicos para el tratamiento del edema macular. Entre ellas se incluyen algunas como el riesgo cardiovascular elevado, como por ejemplo hipertensión arterial mal controlada, historia de ictus o infarto agudo de miocardio, historia o riesgo de acontecimientos mal controlada, el riesgo oftalmológico con la inyección intraocular, por ejemplo la infección ocular o periocular activa o sospecha de ésta, blefaritis grave, historia de

endofthalmitis, historia de desprendimiento de retina, miopatía magna, glaucoma, isquemia ocular. También estará contraindicado en pacientes con HbA1c por encima del 12% e hipertensión no controlada. Por último, la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes será también motivo de contraindicación al tratamiento (Fraga Fuentes et al., 2015).

En caso de falta de respuesta a los antiangiogénicos intravítreos junto al láser, contraindicación para dicho tratamiento, engrosamiento macular mayor de 500 micras o vitrectomía previa, el tratamiento de segunda línea consiste en dexametasona intravítrea (Ozurdex®), que actuar como antiinflamatorio, como inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e, incluso, como inhibidor de la liberación de prostaglandinas. La dexametasona está indicada también, según su ficha técnica, para el tratamiento de la inflamación del segmento posterior del ojo que se presenta como uveítis no infecciosa, aunque esta indicación no ha sido aprobada por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Virgen del Rocío por existir otras alternativas más eficaces y eficientes.

### Corticosteroides

Los corticosteroides son ampliamente utilizados para el tratamiento de diferentes patologías. Existen diferentes vías de administración, incluyendo la administración sistémica (oral, intravenosa, intramuscular) y la administración local (intrarticular, tópica e intravítrea) (Galofré, 2009).

Para el correcto uso de éstos fármacos, los cuales presentan efectos secundarios frecuentes y a veces incluso graves, se debe conocer bien la fisiopatología de la enfermedad a tratar, así como las características básicas del corticosteroide a elegir (Galofré, 2009).

El mecanismo de acción de los corticosteroides conlleva la unión con diferentes receptores, el receptor glucocorticoide y el receptor mineralocorticoides (Flórez et al, 2008), ambos intracelulares (Lorenzo et al, 2004). De este modo, los esteroides administrados deben penetrar en la célula mediante difusión pasiva y, posteriormente, se unirán a un receptor citoplasmático (Flórez et al., 2008).

Una vez formado el dímero, el complejo receptor-esteroide se activa y lleva a cabo un proceso de traslocación que lo lleva a fijarse al ADN del núcleo. Esto provoca la formación de ARN correspondiente y sus consecuentes proteínas, las cuales controlan los efectos fisiológicos y farmacológicos de los corticosteroides, pudiendo fomentar la síntesis o inhibirla (Flórez et al., 2008).

Además, los glucocorticoides pueden actuar de manera que activan los receptores de la membrana plasmática dando lugar a respuestas rápidas como cambios en el potencial de membrana o la activación de canales de calcio (Lorenzo et al., 2004).

En cuanto a su farmacocinética, la absorción de los mismos dependerá de la vía de administración. De este modo, por regla general por vía oral tienen una buena absorción. Para la administración tanto intramuscular como intravenosa se usan sales hidrosolubles, dando la intravenosa una respuesta rápida y la intramuscular una acción prolongada. Cuando la administración es local, también se absorben muy bien a la circulación sistémica, lo que puede provocar efectos adversos, como la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, si se administra de manera repetida (Lorenzo et al., 2004).

Refiriéndonos a la distribución, los esteroides fisiológicos se encuentran en su mayoría (90%) unidos a proteínas, de este modo el transporte se dará unido a proteínas transportadoras como la transcortina y la albúmina, mientras que los sintéticos se unen a las proteínas en menor grado (Lorenzo et al., 2004).

Por último, en cuanto al metabolismo y la eliminación, todos los corticosteroides se metabolizan en el hígado, donde en su mayoría se producen cambios de grupos cetónicos por hidroxilos, y se eliminan por el riñón, a través de la orina (Lorenzo et al., 2004).

Por otro lado, según la vida media biológica de los corticosteroides los podemos clasificar en distintos grupos (Tabla 1).

Nombre Genérico	Semivida Plasmática (min)	Duración del efecto (horas)	Actividad antiinflamatoria
Cortisol	90	Corto (8-12)	1
Prednisona	200	Intermedio (18-36)	4
Metilprednisona	200	Intermedio (18-36)	5
Betametasona	300	Largo (36-54)	25-30
Dexametasona	300	Largo (36-54)	25

*Tabla 1. Clasificación de los corticosteroides según su vida media biológica.*

Con todo ello, los corticosteroides van a tener distintos efectos biológicos, en los que incluimos los siguientes:

- Favorecen la acumulación de glucógeno en el hígado y estimulan la gluconeogénesis.
- Aumentan el catabolismo proteico.
- Redistribuyen las grasas, principalmente las que se encuentran en la cara y el cuello.
- Aumenta la reabsorción de los iones de sodio, agua y algunos aniones.
- Tienen efecto antiinflamatorio de forma inespecífica e independiente del agente causante.
- Disminuyen la competencia inmunológica.
- Presentan efecto antialérgico.
- Influyen en la cantidad de elementos sanguíneos, aumentando los hematíes plaquetas, neutrófilos, y disminuyendo los linfocitos y eosinófilos.

Por otro lado, los corticoides están asociados a numerosos efectos secundarios en los que incluimos algunos como la supresión del eje hipófiso-adrenal , el síndrome de cushing, la inmunosupresión... En cuanto a los corticoides usados para el tratamiento de patologías tanto agudas como crónicas oculares, los efectos secundarios más típicos son

el aumento de la presión ocular, las cataratas y el glaucoma (Galofré, 2009).

#### Tratamiento del edema macular con corticosteroides.

La dexametasona es un corticosteroide de duración prolongada con una importante actividad tanto antiinflamatoria con inmunosupresora. La dexametasona se usa mediante el implante de una varilla donde se encuentra impregnada (Ozurdex®), la cual permite la liberación retardada de la misma y, de este modo, mantener las concentraciones óptimas durante 6 meses aproximadamente.

Existen publicados dos ensayos clínicos (estudio 206207-009 y 206207-008) en fase III en los que se evaluó la dexametasona intravítrea y se midió con ello la eficacia clínica de Ozurdex® en el edema por oclusión venosa retiniana (central y de rama) (Ventayol et al., 2011). Ambos ensayos se conocen como estudio GENEVA (García y Serrano, 2012).

Así, se evaluó la efectividad de la dexametasona en un total de 1267 pacientes diagnosticados de edema macular debido tanto a una oclusión de la vena central retiniana (OVCR) en la últimas seis semanas a nueve meses previo al estudio, como a una oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) en las últimas seis semanas a doce meses antes del inicio del estudio. Otros importantes criterios de inclusión fueron que los pacientes fuesen mayores de dieciocho años, la agudeza visual de los mismo fuera de entre 34 y 68 letras según ETDRS y el engrosamiento de la retina mayor o igual a 300 µm (Haller et al., 2010).

En cuanto al diseño se trata de dos ensayos clínicos en fase III aleatorizados (1:1:1) y controlados con placebo, en los que se comparan dos dosis distintas de dexametasona ( 0,7 y 0,35 mg). De este modo, los pacientes eran asignados de forma aleatoria a placebo, dexametasona 0,7 mg o dexametasona 0,35 mg (Haller et al., 2010).

Como medida de la eficacia del tratamiento se usó, principalmente, el tiempo en el que se alcanzaba 15 letras de mejora de agudeza visual según la escala EDTRS. De este modo, los estudios confirmaron la eficacia del tratamiento con dexametasona intravítrea comparando la tasa de respuesta acumulada al final del tratamiento (180 días) entre el grupo que recibió dexametasona 0,7 mg (41% de respuestas positivas) y el placebo (23%

de respuestas positivas). Además se observó que el máximo efecto del tratamiento fue a los 60 días, con una disminución posterior progresiva hasta llegar a niveles cercanos a los iniciales (Haller et al., 2010).

Variable evaluada	Dex 0,7 mg	Dex 0,35 mg	Placebo
<b>Respuesta principal; Tasa de respuestas acumuladas día 180.</b>	41%	40%	23%
<i>Tasa de ojos con mejora de AV día 30</i>	21%	18%	8%
<i>Tasa de ojos con mejora de AV día 60</i>	29%	29%	11%
<i>Tasa de ojos con mejora de AV día 90</i>	22%	23%	13%
<i>Tasa de ojos con mejora de AV día 180</i>	6%	7%	11%

*Tabla 2. Resultados estudio GENEVA.*

Durante el análisis de los resultados del estudio también se llevó a cabo la observación de la respuesta del tratamiento según el diagnóstico del paciente, de manera que se observó que la respuesta fue parecida en ambas patologías cuando los pacientes fueron tratados, mientras que fue mayor el número de respuestas positivas cuando se administró tratamiento placebo para los diagnosticados con ORVR que para los diagnosticados de OVCR (Haller et al., 2010), esto puede deberse a que la oclusión de la rama venosa retiniana presenta mejor pronóstico que la oclusión de la vena central retiniana (García y Serrano, 2012).

Al acabar este estudio se desarrolló un estudio de extensión cuyo objetivo era evaluar la seguridad del tratamiento tras una segunda administración durante otros 6 meses. De este modo, a aquellos pacientes que tras la primera dosis tenían una agudeza visual corregida inferior a 84 letras y un engrosamiento de la retina superior a 250  $\mu$ m se les administró un implante de 0,7 mg (Ventayol et al., 2011).

De nuevo, el máximo efecto del tratamiento fue a los 60 días del implante con una disminución posterior progresiva hasta llegar a niveles cercanos a los iniciales, así desde

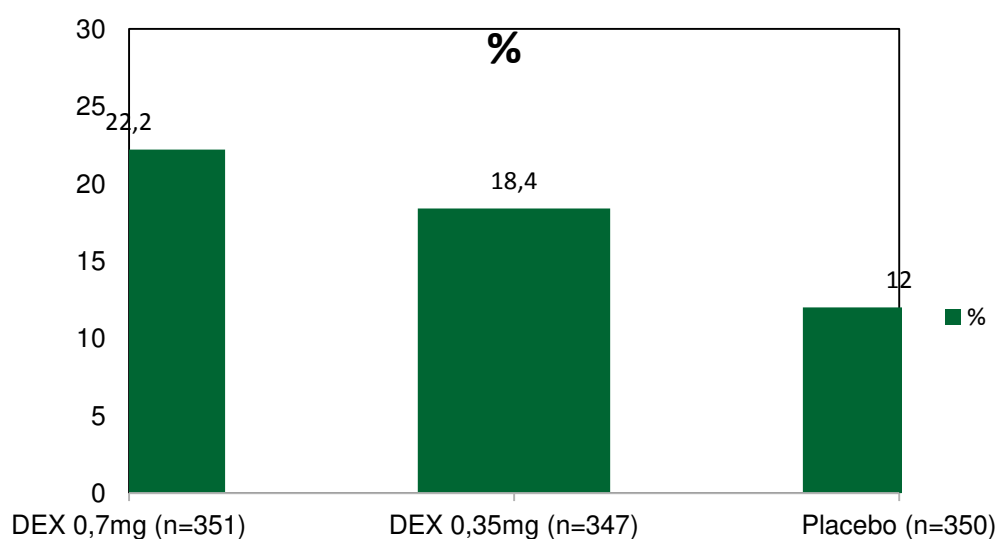
el principio del tratamiento hasta pasado los doce meses, la agudeza visual presentó una mejora mayor o igual a 15 letras según la escala de EDTRS en un 32% de los pacientes que recibieron dos implantes, siendo los que había sido tratados en las dos administraciones con dexametasona 0,7 mg los que presentaron mayor porcentaje de mejora.

Por otro lado, existen también estudios que evidencian el uso de Ozurdex® en el edema macular diabético, siendo además este el más prevalente. Se trata de un ensayo clínico llevado a cabo mediante dos estudios en fase III en los que se evaluaron eficacia y seguridad de la dexametasona intravítrea en pacientes diagnosticados con edema macular diabético (Boyer et al., 2014).

En cuanto al diseño del estudio, se trata de dos ensayos clínicos aleatorizados (1:1:1), enmascarados y controlados, con una duración de 3 años, multicéntricos, llevados a cabo en 131 centros distintos de 22 países diferentes. Los pacientes eran asignados de forma aleatoria en tres grupos distintos según recibiesen implante de dexametasona 0,7 mg, de dexametasona 0,35 mg o placebo (Boyer et al., 2014).

Los pacientes incluidos en el estudio era pacientes mayores de dieciocho años diagnosticados con diabetes de mellitus 1 o 2 y que presentaban edema macular asociado al diagnóstico y que habían sido previamente tratados con antiangiogénicos o terapia con láser. También se incluyeron en el estudio, pacientes naïve que habían rechazado la terapia con láser o tenían contraindicación para ella. Otros criterios de inclusión fueron que los pacientes presentaran una agudeza visual de entre 34 y 68 letras según ETDRS y el engrosamiento de la retina mayor o igual a 300 µm (Boyer et al., 2014).

Los estudios confirmaron la eficacia de la dexametasona implante en pacientes a los cuales se les administraron una de ambas dosis (0,7mg o 0,35mg) frente al grupo placebo. De este modo, el porcentaje de pacientes que presentaron una mejora de la agudeza visual mayor o igual a 15 letras fue del 22,2% para aquellos que habían recibido el implante de dexametasona 0,7mg y 18,4% para los que recibieron el implante de dexametasona 0,35mg, frente a un 12% de los pacientes placebo (Boyer et al., 2014).



*Figura 4. Porcentaje de mejora de AV frente al tratamiento aplicado.*

Otra de las variables que evidencian la efectividad de la dexametasona implante en el edema macular diabético consiste en la reducción del engrosamiento de la retina. De este modo, los pacientes tratados con dexametasona implante 0,7 mg presentaron una reducción de 111,6  $\mu\text{m}$  y de 107,9  $\mu\text{m}$  en los tratados con dexametasona implante 0,35 mg, frente a la escasa reducción de 41,9  $\mu\text{m}$  del engrosamiento de la retina del grupo placebo (Boyer et al., 2014).

	<b>Aflibercept</b> (Eylea®)	<b>Ranibizumab</b> (Lucentis®)	<b>Bevacizumab</b> (Avastin®)	<b>Dexametasona</b> (Ozurdex®)
<b>Presentación</b>	Inyección intravítrea	Inyección intravítrea	Inyección intravítrea	Implante intravítreo
<b>Posología</b>	2mg/2 mes (durante 3 meses)	0,5 mg/2mes (3 primeros meses, después controlar la agudeza visual mensualmente)	2,5mg/2mes (durante 6 meses)	700 $\mu\text{g}$ dosis única. Segunda dosis a los 6 meses si precisa.
<b>Indicación aprobada en FT</b>	- DMAE neovascular (exudativa).	- DMAE neovascular (exudativa).	- Carcinoma metastásico de colon recto.	-EMD, ORVR u OVCR sin respuesta a tratamientos



<b>Efectos adversos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteración visual debida al edema macular secundario a la ORVR u OVCR.</li> <li>- Edema macular diabético (EMD).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteración visual debida al edema macular secundario a OVCR.</li> <li>- EMD.</li> <li>- Alteración visual debida a la neovascularización coroidea (NVC) secundaria a la miopía patológica (MP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cáncer de mama metastásico.</li> <li>- Cáncer de pulmón no microcítico.</li> <li>- Cancer de células renales avanzado y/o metastásico.</li> <li>- Cáncer de ovario epitelial, trompa de falopio, o peritoneal primario.</li> </ul>	<p>anteriores.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes contraindicados para terapia antiangiogénica.</li> <li>- Pacientes con ojos vitrectomizados.</li> <li>- Pacientes con engrosamiento macular es mayor de 500 micras.</li> <li>- Inflamación del segmento posterior del ojo que se presenta como uveítis no infecciosa.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemorragia conjuntival.</li> <li>- Dolor ocular.</li> <li>- Aumento de PIO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperemia ocular.</li> <li>- Dolor ocular.</li> <li>- Aumento PIO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemorragia.</li> <li>- Hipertensión.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Relacionados con la inyección.</li> <li>- Cataratas.</li> <li>-Aumento de PIO</li> <li>- Glaucoma.</li> </ul>

*Tabla 3. Comparación de tratamientos para el edema macular.*

## **OBJETIVO**

El objetivo del presente trabajo consiste en evaluar la efectividad del tratamiento con dexametasona implante intravítreo (Ozurdex®) en pacientes con edema macular, a los que se les ha administrado dicho tratamiento durante el segundo semestre del 2015. Como objetivo secundario, se realizó un análisis económico y de impacto presupuestario de esta opción terapéutica.

## **METODOLOGÍA**

Este estudio analítico, de cohortes y retrospectivo fue realizado en un hospital de tercer nivel, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Los participantes del estudio fueron pacientes, mayores de dieciocho años, los cuales fueron diagnosticados de edema macular como complicación de retinopatía diabética u oclusión de la vena central retiniana. A estos pacientes se les trató con dexametasona implante (Ozurdex®) durante el segundo semestre de 2015. Así, los pacientes incluidos en el estudio fueron pacientes que no presentaron respuesta al tratamiento de primera línea con antiangiogénicos intravítreos junto al láser, presentaban contraindicaciones para dicho tratamiento, el engrosamiento macular era mayor de 500 micras o sus ojos habían sido previamente vitrectomizados.

Una vez fue indicado el tratamiento con Ozurdex®, el paciente fue informado tanto de los riesgos como de los beneficios que esto supondría, dando al paciente la libertad de elección de ser tratado o no. Esto se debe a que las inyecciones intravítreas pueden estar asociadas con endoftalmitis, inflamación intraocular, aumento de la presión ocular y desprendimiento de la retina, por lo que siempre deben utilizarse técnicas de inyección adecuadas y asépticas, además de realizarse revisiones postinyección (Ventayol et al., 2011).

La dexametasona, comercialmente como Ozurdex®, se encuentra incluida en un implante estéril de liberación retardada en forma de varilla. Esta varilla incluye 700 mg de dexametasona micronizada, la cual está homogéneamente dispersada sobre un soporte polimérico de PLGA (ácido poliláctico-co-ácido glicólico), que consiste en una

mezcla al 50% de copolímeros de ácido poliláctico (PLA) y de ácido poliglicólico (PGLA). Visualmente, se trata de una varilla de 6 mm de longitud y 0,46 mm de diámetro. En cuanto al aplicador, este consiste en un émbolo de acero inoxidable que se encuentra en el interior de una aguja donde está el implante de dexametasona, sujeto por un mango de silicona.

La inyección intravítrea de dexametasona implante (Ozurdex®) es realizada siguiendo un protocolo estándar según su ficha técnica. Durante tres días antes de la inyección el paciente debe autoadministrarse un colirio antimicrobiano de amplio espectro. La inyección debe realizarse en condiciones asépticas controladas, mediante el uso de guantes estériles, paños estériles y un espéculo o equivalente estéril para el párpado. Antes de la inyección, deben ser desinfectados con, por ejemplo, povidona yodada al 5%, la piel periocular, el párpado y la superficie ocular del ojo a tratar. Se debe administrar, también antes de la inyección, una anestesia local adecuada. Una vez realizada la inyección, se debe realizar una oftalmoscopia indirecta con el objetivo de confirmar que dicha implantación se ha realizado adecuadamente. Posteriormente, los pacientes deben someterse a revisiones para controlar cualquier tipo de posible infección o aumento de presión intraocular. Estas revisiones consisten en el control de la perfusión de la cabeza del nervio óptico justo después de la inyección, una tonometría a los treinta minutos y una biomicroscopía entre los dos y siete días después de la inyección. Es importante continuar el tratamiento del paciente con colirio antimicrobiano de amplio espectro durante tres días más tras la inyección (Ventayol et al., 2011).

En cuanto a su eliminación, la varilla de dexametasona es biodegradable (García y Serrano., 2012). Al descomponerse, se transforma en ácidos glicólico o láctico, los cuales son eliminados como anhídrido carbónico y agua mediante el ciclo de Krebs.

#### Análisis estadístico.

El objetivo del análisis estadístico es evaluar la efectividad del tratamiento con dexametasona implante intravítreo (Ozurdex®) mediante la mejora de la agudeza visual del paciente.

Se partió de un total de 77 ojos, procedentes de 64 pacientes distintos, lo que quiere

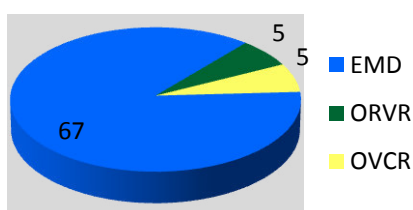
decir que 13 pacientes fueron tratados con dexametasona implante en ambos ojos. De este modo, se clasificó a los pacientes según su diagnóstico, diferenciando entre edema macular diabético o edema macular por oclusión de la vena central retiniana. Una vez clasificados por diagnóstico, se comprobó el porcentaje de efectividad de la primera dosis, así como el número de pacientes que habían necesitado una segunda dosis y la efectividad de esta. Para los pacientes que habían necesitado una segunda dosis se tuvo en cuenta también el intervalo de tiempo que ha pasado entre la primera y la segunda, para comprobar el tiempo en el que ha sido efectivo el tratamiento. Como fuente de datos para obtener la información de los pacientes se usó un soporte de la historia clínica electrónica, Diraya, mientras que para el análisis estadístico informatizado se usó el software LibreOffice Calc.

## RESULTADOS

Un total de 77 ojos pertenecientes a 64 pacientes recibieron una inyección de dexametasona implante (Ozurdex®) durante el periodo comprendido entre junio de 2015 y diciembre de 2015 (segundo semestre del año). De estos pacientes, 13 necesitaron la administración del implante de dexametasona intravítrea en ambos ojos.

Estos 64 pacientes tenían una edad de  $65,41 \pm 11,98$  años, comprendida en un rango de 33 a 87 años. Entre ellos, había 51 hombres, lo que corresponde a un 63,23% del total, y 26 mujeres, lo cual sería un 33,76% de los pacientes tratados.

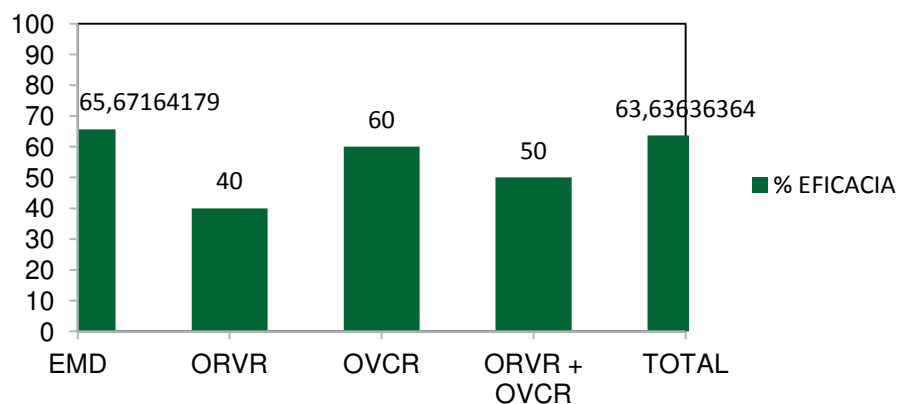
En un principio, de los 77 ojos un 87,01% (67) fueron diagnosticados de edema macular diabético, un 6,49% (5) de edema macular por oclusión de la vena central retiniana y, el restante, 6,49% (5) fue diagnosticado de edema macular por oclusión de la rama venosa retiniana (Figura 5).



*Figura 5. Diagrama de pacientes según su diagnóstico.*

Al tratarse la dexametasona implante (Ozurdex®) de un tratamiento de segunda línea, los motivos de uso fueron distintos para cada paciente. Un total 41/77 ojos (53,25 %) fueron tratados con Ozurdex® debido al fracaso a la terapia antiangiogénica de primera línea. Por contraindicación a la terapia de primera línea, 15/77 ojos (19,48 %) fueron tratados con Ozurdex® y, por último, 21/77 ojos (27,27 %) fueron tratados con dicho tratamiento al tratarse de ojos vitrectomizados y, por tanto, incompatibles con la terapia de primera línea.

En cuanto a la eficacia de la primera dosis, los pacientes diagnosticados de edema macular diabético presentaron un 65,67 % (44/67 ojos) de eficacia al tratamiento, mientras que los pacientes diagnosticados de edema macular por oclusión de la vena central retiniana y edema macular por oclusión de la rama venosa retiniana la eficacia fue algo menor, 60 % (3/5 ojos) y 40% (2/5 ojos) respectivamente. Todo ello hace un total de un 63,63% de eficacia al tratamiento del edema macular con dexametasona implante (Ozurdex®) (Figura 6).



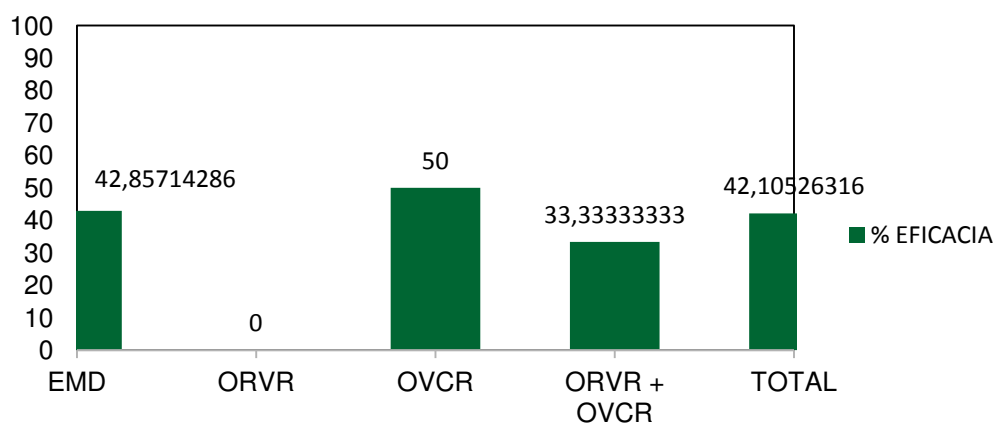
*Figura 6. Diagrama de barras; Eficacia de la primera dosis según el diagnóstico del paciente.*

De todos los ojos tratados, algunos necesitaron una segunda dosis. De este modo, de los 67 ojos diagnosticados de edema macular diabético, 35 fueron tratados por segunda vez con Ozurdex®, lo cual corresponde a un 52,23% de los pacientes con edema macular diabético. En cuanto a los ojos diagnosticados de edema macular por oclusión de la vena central retiniana y edema macular por oclusión de la rama venosa retiniana, 3 de

10 ojos (30%) fueron tratados por segunda vez. En definitiva, el 49,35% (38/77 ojos) de los ojos necesitaron de una segunda dosis de dicho tratamiento.

El intervalo de tiempo entre la primera y la segunda dosis fue de  $10 \pm 5$  meses. En los pacientes con edema macular diabético la media fue  $10,24 \pm 5,59$  meses. Para los pacientes con edema macular por oclusión de la vena central retiniana fue de  $9,4 \pm 3,21$  meses mientras que el único paciente diagnosticado con edema macular por oclusión de la rama venosa retiniana tratado con Ozurdex® por segunda vez tardó un tiempo de 16 meses en administrársela.

Por último, y refiriéndonos a la eficacia de la segunda dosis, fue observable una disminución de la misma. Así, 15/35 (42,85 %) ojos pertenecientes a pacientes con edema macular diabético presentaron respuesta positiva a la segunda dosis de Ozurdex® y de los ojos procedentes de pacientes diagnosticados de edema macular por oclusión de la vena central retiniana y edema macular por oclusión de la rama venosa retiniana solo un 33,33 % mejoraron su agudeza visual con el segundo implante de Ozurdex®. En conclusión, comparando la eficacia con la de la primera dosis (63,63%) se ve una clara disminución de la mismo, siendo así la eficacia total de la segunda dosis de 42,10% (16/38 ojos) (Figura 7).



*Figura 7. Diagrama de barras; Eficacia de la segunda dosis según el diagnóstico del paciente.*

Diagnóstico	N.º de pacientes (ojos)	Eficacia 1ª dosis (%)	N.º pacientes 2ª dosis	Eficacia 2ª dosis (%)	Intervalo de tiempo (meses)
EMD	67	65,67	35	42,85	10,24 ± 5,59
ORVR	5	40	1	0	16
OVCR	5	60	2	50	9,4 ± 3,20
ORVR+OVCR	10	50	3	33,33	12 ± 4
TOTAL	77	63,63	38	42,10	10 ± 5

*Tabla 4. Resultados de eficacia del tratamiento según el diagnóstico del paciente.*

#### Análisis económico.

Cuando realizamos el análisis económico de los distintos posibles tratamientos para el edema macular, tenemos que tener en cuenta no solo el precio del vial, sino también la cantidad de fármaco que viene en el, la dosis del mismo que se administra al paciente y el número de dosis que recibe el paciente en un año.

El antiangiogénico de primera elección, el bevacizumab, tiene un precio unitario aparentemente elevado (1004€), pero se presenta en forma de un vial de 400mg y la dosis intravítrea utilizada es únicamente de 2,5mg cada dos meses. De este modo, realmente el precio por dosis se reduce a 6,27€, lo que lleva a un total de 37,62 €/año/paciente.

El aflibercept, usado como antiangiogénico para tratamiento del edema macular tras el fracaso a bevacizumab, es el antiangiogénico más caro, pero usado como segunda opción por ser algo más efectivo que el resto. Así, el precio unitario del vial es de 612,3€ y contiene 4mg de fármaco que se administra al paciente en dosis de 2mg cada dos meses. Todo ello hace un total de coste por dosis de 306,1€ y un coste/año/paciente de 1836,6€.

Como última opción antiangiogénica se encuentra el ranibizumab, el cual se presenta en

forma de vial que contiene 2mg de fármaco con un precio de 644,5€. Dado a que las dosis usada es de 0,5 mg cada dos meses, el precio por dosis es de 161,1€ y, con ello, tiene un coste/año/paciente de 966,6€.

Cuando el tratamiento con antiangiogénicos no es efectivo, se usa como opción terapéutica la dexametasona implante. El precio por cada implante es de 785,95€, el cual es de uso único. Cuando es necesario el retratamiento con dexametasona, este se hace pasados 6 meses de la primera dosis, por ello el precio máximo al año por cada paciente es de 1571,9€.

En definitiva, para un importe de 785,95 € por implante, y una efectividad del 63,6% y dado que se pusieron 1,2 implantes por paciente/año, el coste/año por paciente en el que el tratamiento es de 1.482,5€.

	Bevacizumab	Aflibercept	Ranibizumab	Dexametasona
<b>Precio unitario</b>	1004€	612,3€	644,5€	785,95€
<b>Coste/dosis</b>	6,27€	306,1€	161,1€	785,95€
<b>Coste/año</b>	37,62€	1836,6€	966,6€	1571,9€

*Tabla 5. Comparación de precios de las distintas alternativas terapéuticas para el EM.*

## CONCLUSIÓN

De acuerdo con los resultados de este estudio, en pacientes con edema macular, que no pueden ser tratados con la terapia de primera línea, terapia antiangiogénica, por los motivos ya detallados o han sido tratados sin respuesta o la han perdido, Ozurdex® (dexametasona intravítrea) ha conseguido una mejora de la agudeza visual del paciente en la mayoría de los casos, superando más de la mitad de los ojos tratados.

Sin embargo, debido a la recidiva del edema macular, demostrada por la disminución de



la agudeza visual o el incremento del espesor retiniano central, surge la necesidad de retratamiento con dexametasona implante en algunos pacientes, cuyo porcentaje de mejora de la agudeza visual disminuye según el número de administraciones, siendo así bastante menor en la segunda dosis, menos de la mitad de los pacientes.

Algunos estudios han demostrado ya la eficacia de Ozurdex®. De este modo y en comparación de los resultados obtenidos en este estudio con los obtenidos en los ensayos clínicos, tanto para la oclusión venosa retiniana (central y de rama) como para el edema macular diabético, nos encontramos con un porcentaje de eficacia mayor en nuestro estudio que en los diferentes ensayos clínicos. Sin embargo, en cuanto a la eficacia de las dosis consecutivas, en todos los estudios se observa una disminución de la misma.

De este modo, observamos una mejora de la agudeza visual del 50% de los ojos tratados durante nuestro estudio frente al 41% de aquellos que se estudiaron en los ensayos clínicos de la dexametasona implante 0,7 mg para el edema macular por oclusión de venosa retiniana, aumentando así la efectividad de esta en un 9% de los casos. En cuanto a la segunda dosis, y aunque también hay un aumento de la efectividad, este aumento es mucho menor e bastante insignificante.

Para el edema macular diabético también se realizaron ensayos clínicos donde se comprobaba la efectividad de Ozurdex® (dexametasona implante 0.7 mg). En ellos, el porcentaje de ojos tratado con aumento de la agudeza visual fue muy escaso, apenas llegaba a un cuarto de los ojos (22.2%), sin embargo, en nuestro estudio se observó una respuesta positiva en la mayoría de los casos, más del 60%, lo cual resulta gratificante al ser el edema macular diabético el más prevalente de los edemas. En cuanto a ensayos clínicos que evidencien la eficacia de la segunda dosis para pacientes con edema macular diabéticos no existen datos, en cambio, aquellos tratados por segunda vez con respuesta positiva en nuestro estudio representaron el 42.86%, algo mayor que los ojos retratados en pacientes con edema macular por oclusión venosa retiniana.

Estudio	% de eficacia 1ª dosis	% de eficacia 2ª dosis
Ensayos Clínicos Dex implante 0,7mg para edema macular por OVR.	41%	32%
Ensayos Clínicos Dex implante 0,7mg para edema macular diabético.	22,2%	-----
Estudio actual Dex implante 0,7mg para edema macular por OVR.	50%	33,3%
Estudio actual Dex implante 0,7mg para edema macular diabético.	65,67%	42,86%

*Tabla 6. Comparación de resultados entre ensayos clínicos y este estudio.*

La dexametasona, como corticoides que es, tiene efecto antiinflamatorio e interviene en la síntesis del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y otras citoquinas. (Lozano López et al., 2015). De este modo, con el tratamiento con Ozurdex®, al no necesitar la repetición de la inyecciones, es decir, la necesidad de retratamiento tan usualmente, se van a reducir múltiples efectos adversos posibles tanto debidos a reacciones adversas del medicamento como a posibles infecciones durante la inyección y el coste global del medicamento.

Además, Ozurdex® se trata de un implante biodegradable con un dispositivo de fácil aplicación que tiene un perfil de seguridad muy favorable. Así, se puede administrar tanto en un quirófano como en un área limpia en consulta, de manera que el procedimiento es simple y menos costoso económicamente (Kuppermann et al., 2007). Incluimos también que habrá un ahorro en cuanto a las visitas médicas necesarias, las pruebas diagnósticas y los gastos farmacéuticos, de personal y en material (Lozano López et al., 2015).

A pesar de ello, y refiriéndonos al análisis coste-efectividad llevado a cabo y observando de las distintas ventajas que presenta Ozurdex® en el aspecto económico, realmente esto no es muy significativo debido a que los implantes con dexametasona intravítrea presentan una efectividad de tratamiento de menos de un tercio de

comparando con aquella que presenta la terapia de primera línea que actualmente se lleva a cabo en el Hospital Universitario Virgen del Rocío con antiangiogénicos.

En conclusión, las decisiones sobre qué terapia tomar para un tratamiento importate en oftalmología no se basa en el coste del tratamiento sino en su efectividad. Por ello, Ozurdex®, declarado como seguro y eficiente, se encuentra correctamente posicionado como tratamiento de segunda línea. Los datos económicos si son, sin embargo, relevantes a la hora de elegir el orden de los posibles antiangiogénicos para el tratamiento del edema macular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Andrade F.L., Lopes F.S., de Andrade G.C., Prata T.S., MAIA A. Simultaneous Therapy with Intravitreal Dexamethasone Implant and Bevacizumab for treatment of Macular Edema. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2016; 5(1), 4-9.
2. Botto de Barros Garcia J.M., Leonarde Cruvinel Isaac D. and Avila M. Diabetic retinopathy and OCT angiography: clinical findings and future perspectives. *International Journal of Retina and Vitreous*. 2017; 3, 14.
3. Boyer D.S., Yoon Y.H., Belfort R., Bandello F., Maturi R.K., Augustin A.J., Li X.Y., Cui H., Hashad Y., Whitcup S.M. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled, Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Pacients with Diabetic Macular Edema. *American Academy of Ophthalmology*. 2014; 121(10).
4. Ficha técnica Avastin® (Bevacizumab inyección intravítrea) [Internet]. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf)
5. Ficha técnica Eylea® (Aflibercept inyección intravítrea) [Internet]. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002392/WC500135815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf)

6. Ficha técnica Lucentis® (ranibizumab inyección intravítrea) [Internet]. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000715/WC500043546.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf)
7. Ficha técnica Ozurdex® (dexametasona implante intravítreo) [Internet]. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001140/WC500095499.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001140/WC500095499.pdf)
8. Flórez J., Armijo J.A. y Mediavilla A. Farmacología Humana. 5ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008.
9. Fraga Fuentes M.D., Domínguez Fernández M.J., González del Valle F., Núñez Sánchez A., Lara Medina J., Valenzuela Gámez J.C., Arias Palomero A., Araque Arroyo P. Protocolo de uso de agentes antiangiogénicos y corticoides intravítreos en patología ocular. *Gerencia de Atención Integrada Hospital General La Mancha Centro-GAI Alcázar de San Juan*. 2015; 1(3).
10. Galofré J.C. Manejo de los corticoides en la práctica clínica. *Revisión Médica Universidad de Navarra*. 2009; 53(1) 9-18
11. García Pérez L. y Serrano Aguilar P. Tratamiento del Edema Macular provocado por Oclusión Venosa Retiniana.( Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación a petición de la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canrio de Salud) Fecha: 20/03/2012.
12. Haller JA., Bandello F., Belfort R. Jr., Blumenkranz MS., Gillies M., Heier J., Loewenstein A., Yoon YH., Jacques ML., Jiao J., Li XY., Whitcup SM. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010; 117, 1134-1146.
13. Lorenzo P., Moreno A., Leza J.C., Lizasoain I. y Moro M. A. Farmacología Básica y Clínica. 17ª ed. Buenos Aires; Madrid: Médica Paramericana; 2004.
14. Lozano López V., Serrano García M., Mantolán Sarmiento C., Pareja Ríos A.,

Losada Castillo M.J., Cordovés Dorta L., Quijada Fumero E., Virgós Aller T. y Bullejos Molina M. Resultados cosrte-efectividad del implante de dexametasona en edema macular. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*.2015; 90(1), 14-21.

15. Mora M.A., Bernal J.D. y Paneso J.E. Anatomía quirúrgica del ojo: Revisión anatómica del ojo humano y comparación con el ojo porcino. *Morfolia*. 2016; 8(3).

16. Quiroz-Mercado H., Vélez-Montoya R., Fromow-Guerra J., Guerrero-Naranjo JL., Moreno-Páramo D. y Morales-Cantón V. Terapia antiangiogénica ocular; experiencia clínica en México. *Gac Méd Méx*. 2008; 144(3).

17. Romero P., Almena M., Baget M., Mendez I. y Salvat M. Actualización en la epidemiología del Edema Macular diabético. *Annals d'Oftalmologia*. 2005; 13(2), 92-102.

18. Ventayol P., Puigventós F. y Barceló C. Dexametasona intravítrea en Edema Macular Secundario a Oclusión Venosa Retiniana. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona;2011. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/informes-genesis/DEXAMETASONA\\_INTRAVITREA\\_HSCSP\\_10\\_2011.doc](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/informes-genesis/DEXAMETASONA_INTRAVITREA_HSCSP_10_2011.doc)

19. Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R., Jampol J.M., Aiello L.P., Antoszyk A.N., Arnold-Bush B., Baker C.W., Bressler N.M., Browning D.J., Elman M.J., Ferris F.L., Friedman M.S., Pieramici D.J., Sun J.K., Beck R.W. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *The New England Journal of Medicine*. 2015.

20. Yeh S., Kim S.J., Ho A.C., Schoenberger S.D, Bakri S.J., Ehlers J.P. and Thorne J.E. Therapies for Macular Edema Associated with Central Retinal Vein Occlusion. *American Academy of Ophthalmology*. 122(4).

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi tutor, D. Javier Bautista Paloma, por permitirme la ampliación de mis conocimientos sobre este nuevo tratamiento médico y su dedicación y tiempo dedicados para la mejora de mi Trabajo de Fin de Grado.

A mi tutora de prácticas tuteladas, Laura Poyatos Ruiz, por la ayuda y colaboración prestada durante toda la realización del Trabajo de Fin de Grado en cualquier tipo de duda.